

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Professor Dr. Norbert Henning)

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß
der gesunden Tumorumgebung bei der Tumorbehandlung
mit Röntgenstrahlen, geprüft durch Umspritzen mit
einem die Zellatmung steigernden Organextrakt.

=====

Hans Strößenreuther
aus Nürnberg
Am Maxfeld 43

- 1960 -

1960 №59

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Professor Dr. Norbert Henning)

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß
der gesunden Tumorumgebung bei der Tumorbehandlung
mit Röntgenstrahlen, geprüft durch Umspritzen mit
einem die Zellatmung steigernden Organextrakt.

=====

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen

vorgelegt von: Hans Strößenreuther
aus Nürnberg
Am Maxfeld 43

Dekan: Prof. Dr. E. Schreck

Referent: Prof. Dr. Dr. G. Barth

Correferent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Sept. 1960.

Inhaltsverzeichnis

A. Einführung	5
1. Problemkreis Tumorbett - Röntgenbestrahlung - Stoffwechselbelastung des Tumorbettes	5
2. Möglichkeiten zur Steigerung des oxydativen Stoffwechsels eines Gewebes	7
B. Eigene Tierversuche	9
I. Versuchsanordnung	9
1. Versuchstiere	9
a) Wahl der Versuchstiere	9
b) Haltung und Pflege	9
2. Versuchstumor	9
a) Wahl des Versuchstumors	9
b) Erzeugung des Versuchstumors	9
c) Entwicklung des Versuchstumors ...	10
3. Röntgenbestrahlung	11
a) Methode	11
b) Diskussion	12
c) Durchführung	12
4. Aktivierung des oxydativen Stoffwechsels des Tumorbettes	13
5. Tumorregistrierung	13

6. Versuchseinteilung	14
a) Fragestellung	14
b) Einteilung der Versuchsgruppen	15
II. Versuchsverlauf	16
III. Versuchsergebnisse.....	19
IV. Diskussion der Versuchsergebnisse ...	20
C. Zusammenfassung	22
D. Literaturverzeichnis	24

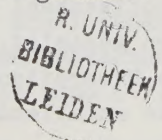
A. Einführung

1. Problemkreis Tumorbett - Röntgenbestrahlung - Stoffwechselbelastung des Tumorbettes.

Viele Forschungen über den Stoffwechsel maligner Geschwülste zeigten in den letzten Jahrzehnten, daß bei diesen Geschwülsten die Sauerstoffatmung zu Gunsten der Glykose vermindert ist (1, 2, 3, 4, 5). Weiter sind Beobachtungen bekannt geworden, nach denen es möglich erscheint, daß Zellen, die unter Sauerstoffmangel stehen, zu Tumorzellen werden können (6). Gewöhnlich gehen Zellen, deren Atmung durch oxydationsmindernde Faktoren auf ein immer niedrigeres Niveau gedrückt wird, zugrunde. Manche Zellen können aber auf solche Einwirkungen hin zu anaeroben Glykose übergehen und so zur Malignomzelle werden (7).

Konnten, wenn auch nur gelegentlich, durch Sauerstoffmangel Malignomzellen hervorgerufen werden, so gelang es in Tier- und in "in-vitro" Versuchen durch Sauerstoffüberangebot Malignomzellen in ihrem Wachstum zu hemmen (8, 9).

Diese Beobachtungen lassen es angezeigt erscheinen zu überlegen, ob es möglich ist, ein Gewebe, das besonders gefährdet ist malign zu entarten, durch Aktivierung seines aeroben Stoffwechsels vor einer solchen Entartung zu schützen. Ein derartiges gefährdetes Gewebe ist beispielsweise die gesunde Umgebung eines Tumors, kurz Tumorbett genannt.



Das Tumorbett scheint das Geschwulstwachstum und damit auch das Behandlungsergebnis entscheidend zu beeinflussen. So wird durch mangelnde Sauerstoffversorgung der gesunden Tumorumgebung das infiltrative Wachstum des Tumors gefördert (3). Der Kliniker weiß, daß durch Regulationsstörungen und Entzündungsprozesse im Tumorbett das Geschwulstwachstum eine wesentliche Anregung erhält (10). Andererseits kann das Tumorbett aber auch durch Resorption zu einer Verkleinerung und Einschmelzung beitragen. Nach klinischen Beobachtungen von fraktioniert bestrahlten, oberflächlich gelegenen, sowie operativ freigelegten Tumoren scheint es hier so zu sein, daß die Auflösung dieser Tumoren teilweise mehr durch die Resorptionskraft des Tumorbettes geschieht (11). Dies läßt die große Bedeutung des Tumorbettes für die Behandlung erkennen.

Operation und Strahlenbehandlung sind bis heute die einzigen, allgemein anerkannten Verfahren zur Behandlung bösartiger Geschwülste. Auch bei sorgfältigster Konzentration der Strahlung auf den Tumor selbst, läßt es sich nicht vermeiden, daß die an den Tumor grenzende Schicht gesunden Gewebes von den Strahlen mit hohen Dosen behandelt wird.

Die gesunde Tumorumgebung, deren Einfluß in dieser Arbeit untersucht werden soll, ist also vielfältiger Belastung ausgesetzt. Vor allem an den Stoffwechsel der Tumorzelle werden hohe Anforderungen gestellt. Während diese Zellen einerseits große Resorptionsleistungen vollbringen müssen, um die anfallenden Tumornekrosen und ähnliches zu beseitigen, was eine gesunde Zelle mit leistungs-

fähigem Stoffwechsel notwendig macht, gerät sie durch die Bestrahlung in Gefahr, zerstört zu werden.

2. Möglichkeiten zur Steigerung des aeroben Stoffwechsels eines Gewebes.

In der Warburg-Apparatur machte man die Beobachtung, daß es durch manche Organextrakte (Milz, Blut z.B.) möglich ist, den Stoffwechsel von Zellen und auch Zellteilen zu steigern. Die bekanntesten Atmungsaktivatoren sind ATP, DPN, Cytochrom - C, gelbes Atmungsferment und andere. Aber auch im Blut ist ein Faktor vorhanden, der die Atmung von Geweben und isolierten Zellen steigert (12). Dieser Faktor ließ sich aber nicht auf eines der bisher bekannten Atemfermente zurückführen. Ein derartiger stoffwechselaktiver Faktor ist in dem Präparat "NKB" der Hormon-Chemie München enthalten. Laut Angabe des Herstellerwerkes handelt es sich um einen eiweißfreien Extrakt aus dem Blut junger Kälber. NKB steigert den oxydativen Stoffwechsel von Geweben. So konnte Staudinger zeigen, daß der Sauerstoffwechsel bei Rattenleberhomogenaten und Rattenlebermitochondrien durch NKB vielfach gesteigert wird. Pichotka (13) konnte am pflanzlichen Gewebe (Kartoffelschnitten) eine deutlich atmungssteigernde Wirkung des NKB nachweisen. Menschliche Erythrozyten zeigten in der Warburg-Apparatur bei NKB-Zusatz eine Erhöhung ihres Sauerstoffwechsels (Pirwitz, 13). Pirwitz konnte auch beim "in vivo" Versuch mit NKB am Organ des Ganztieres eine Sauerstoffwirkung feststellen: Bei intravenöser Gabe von NKB verschwanden im EKG Erstickenzeichen des Herzens, ohne daß die Atmungsbedingungen des Versuchstieres geändert worden sind (13).

Auch am Mesenchym zeigt NKB eine starke stoffwechsel-fördernde Wirkung. Wicking er konnte mit NKB eine deutliche Beschleunigung der Wundheilung erzielen (13).

Die eingangs dargestellten besonderen Verhältnisse des Tumorbettes, insbesondere die Stoffwechselbelastungen dieses Gewebes und die Kenntnis der Eigenschaften des eben erwähnten Präparates, ließen es uns angezeigt erscheinen zu untersuchen, inwieweit eine Beeinflussung von Tumoren durch Röntgenbestrahlung, bei gleichzeitiger Gabe eines stoffwechsel-fördernden Organextraktes ins Tumorbett, möglich ist.

B. Eigene Tierversuche

I. Versuchsanordnung

1. Versuchstiere

a) Wahl der Versuchstiere:

Es wurden gleichaltrige, männliche, weiße Inzuchtmäuse verwendet. Das Tiergewicht lag zwischen 18 und 24 g.

b) Haltung und Pflege:

Je 10 Tiere wurden in einem 39 x 34 x 30 cm großen Drahtkäfig gehalten. Jeder Käfig war mit einem ausziehbaren Blechboden versehen. Diesen Boden bedeckte eine 2 cm hohe Sägemehlschicht, die jede Woche erneuert wurde. Die Tiere erhielten jeden Tag 2 x frisches Wasser und 1 x Mischfutter in Form von Weißbrot, Salaten und Hafer.

2. Versuchstumor:

a) Wahl des Versuchstumors:

Es wurde der Impftumor Sa 180 verwendet. Diese Geschwulst bietet folgende Vorteile gegenüber provozierten Tumoren:

Sie geht zu einem hohen Prozentsatz an. Bei unseren Versuchen bei 80 % der geimpften Tiere. Trotz des sehr raschen Wachstums bleibt das Allgemeinbefinden bis kurz vor dem Absterben relativ gut. Die Impfgeschwulst schwächt die an sich nicht sehr widerstandsfähigen Tiere nicht so sehr, wie provozierte Tumoren (16).

b) Erzeugung des Tumors:

Unter sterilen Bedingungen wurden von einigen Sa 180 tragenden weißen Mäusen die Tumoren exstirpiert und in einem Mörser zerrieben.

Je 1 g Tumor wurde 1 ccm physiologische Kochsalzlösung zugegeben. Dieses Gemenge wurde durch ein Tuch gefiltert. Von dieser Aufschwemmung erhielt dann jede, für die Versuche ausgewählte Maus 0,05 ccm subkutan in die Nackengegend injiziert. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Injektion bei jedem Tier an die gleiche anatomische Stelle kam. Die Injektionsnadel stand immer in sagittaler Ebene, damit sich die Impfmenge gleichmäßig zu beiden Seiten der Linea medialis dorsalis verteilte. Wie Vorversuche zeigten, war dieses Vorgehen deshalb notwendig, um zu vermeiden, daß die Tumoren mehr seitlich am Halse wuchsen, oder von Tier zu Tier unterschiedliche Tumorkonfigurationen entstanden.

c) Entwicklung des Tumors:

Nach Durchführung der oben beschriebenen Tumortransplantation wuchsen bei 80 % der geimpften Tiere Tumoren heran, die bei fast allen Tieren an der gleichen Stelle saßen und in fast gleicher Zeit sich entwickelten. 4 Tage nach der Impfung waren bereits Tumoren mit einer Größe von 0,25 ccm deutlich festzustellen, Innerhalb von 10 Tagen erreichten sie eine durchschnittliche Größe von 1,8 ccm (Abb. 1).

Die Konfiguration der Geschwülste war annähernd kugelig bis eiförmig, ihre Konsistenz mittelhart. Histologische Untersuchungen durch das Pathologische Institut der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. E. Müller) sicherten die Malignität. Es handelte sich histologisch um völlig ungeordnet wachsende, polymorphkernige Zellelemente. Die Kerne enthielten meist plumpe Nukleolen (Abb. 2).

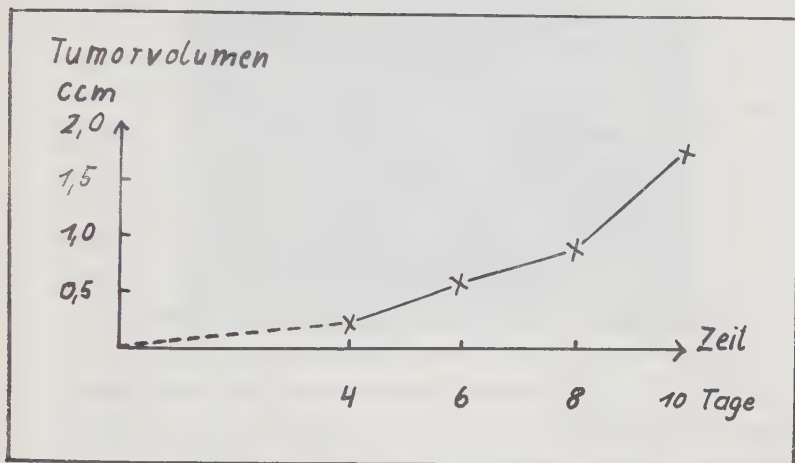


Abb. 1: Entwicklung der Tumoren bis zum Beginn der Behandlung

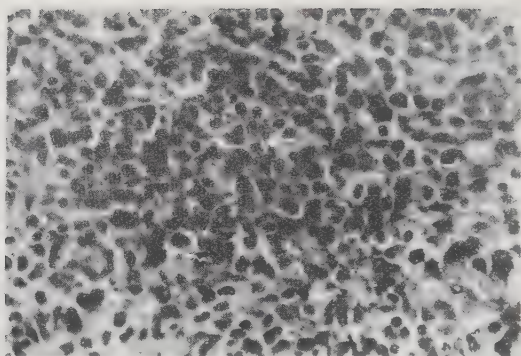


Abb. 2: Histologische Struktur des Versuchstumors
(Sa 180)

(Photo: Priv.-Doz. Dr. Otto, Pathologisches
Institut der Universität Erlangen)

3. Röntgenbestrahlung

a) Methode:

Die Tiere wurden mit der Nahbestrahlung behandelt. Zur Bestrahlung wurde eine Schräganode verwendet, die an einen Siemens Monopan angeschlossen war.

Betriebsdaten: 60 kV, 6 mA.

Zur Frage der Dosierung wurde auf Versuche von Barth, Böhmer und Wachsmann zurückgegriffen. Nach diesen Untersuchungen konnte durch fraktionierte Bestrahlung mit einer

Einzeldosis von 500 r bei einer
Pausendauer von 48 Stunden

ein optimaler Effekt erzielt werden (29). Der Fokus-Haut-Abstand wurde je nach der Größe des zu bestrahlenden Tumors gewählt. 3 cm lange, bei größeren Tumoren 5 cm lange Tubusse hielten den Fokus-Haut-Abstand so ein, daß die Dosis zum Tumorbett hin jedesmal 25 bis 30 % betrug.

b) Diskussion:

Die zur Bestrahlung kommenden Tumoren waren hautnah an der Körperoberfläche gelegen. Zur Bestrahlung dieser Geschwulstart hat sich in den letzten Jahren immer mehr die Nahbestrahlung bewährt (28). Sie erlaubt eine exakte, individuelle Dosierung für jede Tumorgroße, wenn die Tumorgroße bekannt ist und die Entfernung des Tumors von der Anode genau bestimmt werden kann. Wenn es sich auch bei dieser Strahlenanwendung nicht vermeiden läßt, daß das Tumorbett teilweise miterfaßt wird, so kann man doch, an Hand vorherbestimmter Isodosenkurven des Gerätes, die im Tumorbett wirksame Dosis bestimmen. Durch entsprechende Wahl des Fokus-Haut-Abstandes kann man so die Belastung der Tumorumgebung auf ein Minimum reduzieren. Weiter wird durch geeignete Wahl des Fokus-Haut-Abstandes erreicht, daß der Dosisabfall von Anfang bis Ende des durchstrahlten Tumors, auch bei unterschiedlicher Tumorgroße, ziemlich gleich gehalten werden kann. Diese Möglichkeit war bei unseren Versuchen deshalb wichtig, da kaum zu erwarten war, daß die Tumoren bei den verschiedenen Behandlungsgruppen gleich groß wachsen würden. Die Geschwülste sollten aber alle möglichst gleich bestrahlt werden.

c) Durchführung:

Während der Bestrahlung saß das Tier in einem 2,2 x 2,2 x 5,6 cm großen Kästchen aus Kunststoff. Nach oben und zu einer Schmalwand war das Kästchen offen. Durch die andere Schmalwand war ein Loch mit einem Durchmesser von 0,8 cm gebohrt. Durch dieses Loch wurde der Mäuseschwanz geführt.

und mit einer schaumgummigepolsterten Klammer festgehalten; dann wurde von oben her die Anode im gewünschten Abstand über den Tumor gehalten.

4. Aktivierung des aeroben Stoffwechsels des Tumorbettes

Sie wurde durch Infiltrieren des Tumorbettes mit dem eingangs beschriebenen Organextrakt NKB vorgenommen. Täglich wurden 0,2 ccm NKB ins Tumorbett injiziert. Dabei sollte einerseits möglichst viel Tumorbett infiltriert werden, andererseits sollte es aber möglichst wenig mechanisch verletzt werden. Weiter sollte der Stress, den das Halten und Stechen für die Tiere bedeutet, möglichst gering gehalten werden. In eingehenden Vorversuchen bewährte ich am besten folgende Injektionstechnik:

Mit dünnen "18er" Kanülen wurde täglich einmal neben dem deutlich abgrenzbaren Tumor eingestochen. Unter stetem Stempeldruck wurde dann die Nadel einmal links und rechts am Tumor vorbeigeführt. Die Einstichstelle wurde täglich rund um den Tumor um $1/3$ Kreisbogen gewechselt. Vor jeder Injektion wurde die Einstichstelle mit Sepsotinktur betupft. Diese Methode erwies sich nach Einarbeitung als die schonendste und wirksamste, wie die Vorversuche zeigten. Auch gewöhnten sich die Tiere rasch an diese Behandlung. Sie konnten immer in der bloßen Hand, zwischen Daumen und Zeigefinger ruhend, gespritzt werden.

5. Tumorregistrierung:

Die Tumoren wuchsen im Nackenfeld der Maus. Die mittelharten, annähernd kugeligen, expansiv wachsenden Geschwülste konnten gut abgegrenzt werden.

Diese Eigenschaften ermöglichten es ihre Größe auch in vivo, mittels einer Schublehre zu messen. 40 Probemessungen mit anschließender Obduktion zeigten, daß die so ermittelten Werte nur um maximal 2 bis 4 mm von der tatsächlichen Größe abweichen. Voraussetzung war allerdings ein gutes Einarbeiten. Wichtig war, daß die Messungen stets mit dem gleichen Andruck der Schublehrenbranchen durchgeführt wurden. Durch diesen Andruck konnten die Tumoren während der Messung in annähernd würfelige Form gedrückt werden und durch einfache Multiplikation der Meßwerte das Volumen in ccm ausgedrückt werden. Diese Registriermethode schien ausreichend, da ja weniger das Volumen an sich interessierte, als vielmehr die relative Volumenzu- oder -abnahme.

War bei einem Tier ein Tumor ungünstig gewachsen, oder ungünstig gelegen, z.B. seitlich am Hals, so wurde dieses Tier nicht für die Versuchsreihen verwendet.

6. Versuchseinteilung

a) Fragestellung:

Es sollte beobachtet werden, welchen Effekt eine Aktivierung des oxydativen Stoffwechsels des Tumorbettes durch NKB, bei gleichzeitiger Röntgenbestrahlung, hervorruft.

Diese Behandlung sollte mit der üblichen alleinigen Röntgenbestrahlung von Tumoren verglichen werden können.

Zur Prüfung der Wirksamkeit des Präparates im Tumorbett erschien es uns notwendig zu untersuchen, wie das Präparat wirkt, wenn es nicht

in das Tumorbett, sondern tumorferne in das Gewebe injiziert wird. Außerdem interessierte das Verhalten des Tumors, wenn ein indifferentes Mittel, wie physiologische Kochsalzlösung, in das Tumorbett gegeben wird.

b) Einteilung der Versuchsgruppen

Gruppe I "Rö + NKB i.Tb." (20 Tiere)

Diese Tiere wurden nach den vorstehend beschriebenen Verfahren jeden 2. Tag mit einer Einzeldosis von 500 r (bis zu Gesamtdosen von 6000 r) bestrahlt. Täglich wurden 0,2 ccm NKB in das Tumorbett injiziert.

Gruppe II "Rö - allein" (20 Tiere)

Die Tiere wurden lediglich jeden 2. Tag bestrahlt. Einzeldosis 500 r, Gesamtdosis 6000 r.

Gruppe III "Rö + NKB i.m." (10 Tiere)

Jeden 2. Tag wurden 500 r auf den Tumor gegeben. Täglich wurden 0,2 ccm NKB i.m. in die Hinterläufe injiziert.

Gruppe IV "Rö + NaCl i.Tb." (10 Tiere)

Bestrahlung wie in den Gruppen I und II. Täglich 0,2 ccm physiologische Kochsalzlösung in das Tumorbett.

Gruppe V "unbehandelt" (20 Tiere)

Diesen Tieren wurde keinerlei Behandlung zuteil.

Für die Gruppen I, II und V wurden je 20 Tiere ausgesucht. Die Gruppen III und IV bestanden aus je 10 Tieren. Das Tiergewicht schwankte zwischen 18 und 22 g. Die Tumorgröße lag im Durchschnitt

bei 1,8 ccm.

II. Versuchsverlauf

Am ersten Behandlungstag betrug die durchschnittliche Tumorgroße bei allen Versuchsgruppen 1,8 ccm. Die Tiere zeigten in ihrem Verhalten keinen Unterschied zu gesunden Tieren. Sie fraßen normal, ihr Fell war glatt und glänzend. Nur wenige Tiere machten einen leidenden Eindruck, waren weniger lebhaft und hatten kein normal glänzendes Fell mehr, obwohl ihre Tumoren nicht größer als die der anderen Tiere waren.

Bis zum 5. Behandlungstag änderte sich die Tumorgroße bei den röntgenbestrahlten Tieren (Gruppe I, II, III und IV) nicht wesentlich. Bei den unbehandelten Tieren (Gruppe V) jedoch war bei allen Tieren eine deutliche Volumenzunahme der Tumoren festzustellen. Das Volumen stieg in diesen 5 Tagen von durchschnittlich 1,8 auf durchschnittlich 3,9 ccm an.

Die Ausfälle durch Tod lagen in allen Gruppen etwa gleich bei 10 %.

Bis zum 9. Behandlungstag konnten schon wesentliche Unterschiede der Tumorumfänge bei den einzelnen Versuchsgruppen registriert werden:

Bei der Gruppe I (Rö + NKB i.Tb.) konnte ein leichter Rückgang der Tumorumfänge von durchschnittlich 1,8 ccm auf durchschnittlich 1,4 ccm gemessen werden.

Die Gruppen II bis IV (Rö - allein, Rö + NKB i.m., Rö + NaCl i.Tb.) ließen eine Zunahme der Tumorgroße auf durchschnittlich 2,6 bis 3,8 ccm erkennen. Deutlich größer waren die Tumoren bei der unbehandelten Gruppe V geworden: Sie waren jetzt im Durchschnitt

5,8 ccm groß. Besonders auffällig waren die Unterschiede in den Absterberaten:

Von der unbehandelten Gruppe (V) lebten nur noch 25 % der Tiere, während sich die NKB Gruppen (I und III), sowie die nur röntgenbehandelte Gruppe (II) mit 80 bis 85 % gut gehalten hatten. Die NaCl Gruppe (IV) wies etwas stärkere Ausfälle auf: Es lebten von ihr nur noch 70 %.

Am 13. Behandlungstag starben die letzten 2 Tiere der unbehandelten Gruppe. Von den Tieren der NaCl Gruppe (IV) lebten nur noch 50 %. Der Tierbestand in den übrigen Gruppen hatte sich nur wenig, auf 70 bis 80 %, verringert. Die Tumorgrößen zeigten jetzt sehr deutliche Unterschiede:

Bei der Gruppe I (Rö + NKB i.Tb.) nahm das durchschnittliche Tumolvolumen auf 1,2 ccm ab, während es bei der unbehandelten Gruppe auf durchschnittlich 6,4 ccm angestiegen war. Das Tumolvolumen bei den Gruppen II, III und IV war bei diesen Gruppen ziemlich gleich auf 3,2 bis 3,5 ccm angewachsen.

Während des weiteren Versuchsverlaufes nahmen die Ausfälle bei den nunmehr allein verbliebenen Behandlungsgruppen stark zu. Die meisten Tiere machten jetzt einen deutlich allgemein kranken Eindruck, besonders die der NaCl Gruppe (IV), von der am 21. Behandlungstage kein Tier mehr lebte. Die Tiere waren allgemein etwas matt, bei einigen war das Fell sehr struppig, sie nahmen weniger Nahrung auf. Die Tumorgröße bei der Gruppe I (Rö + NKB i.Tb.) blieb praktisch gleich groß. In den übrigen Gruppen wuchsen die Geschwülste zu sehr differierenden Formen mit von Tier zu Tier unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeit. Bei den meisten Tieren nahmen die Geschwülste

an Größe zu. Diese Tiere starben dann sehr rasch. Bei einigen wurden die Tumoren kleiner, nahmen dabei aber sehr unregelmäßige Formen an, was natürlich die Registrierung sehr erschwerte. Diese unregelmäßigen Formen, das ungleichmäßige Wachstum und die starken Ausfälle durch Tod verursachten ein starkes Schwanken der Durchschnittswerte. Im Vergleich hierzu war die relative Konstanz der Konfiguration und des Wachstums bei den Geschwülsten der Gruppe I auffällig.

Am 23. Behandlungstag wurde die Behandlung eingestellt und die 2 überlebenden tumorfreien Tiere der Gruppe I noch 2 Monate beobachtet. Es waren nur noch 3 stark dezimierte Gruppen übrig:

I (Rö + NKB i.Tb.), II (Rö - allein) und III (Rö + NKB i.m.).

Jedes, bis zu diesem Zeitpunkt überlebende Tier hatte eine Gesamtdosis von 6000 r auf den Tumor erhalten. Jedem Tier der NKB-Gruppen II und III waren bis zum Ende der Behandlung insgesamt 4,6 ccm NKB gegeben worden. Bei der Gruppe I (Rö + NKB i.Tb) waren bei 7 der 9 überlebenden Tiere die Tumoren deutlich kleiner geworden. Das durchschnittliche Tumolvolumen betrug 0,8 ccm. Die restlichen 2 Tiere waren tumorfrei. Die Stellen, an denen die Tumoren saßen, waren haarlos. Diese beiden Tiere wurden noch 2 Monate weiter beobachtet, dabei konnten keine Rezidive festgestellt werden.

Die Tiere in den anderen überlebenden Gruppen (II und III) waren sämtlich tumortragend. Die meisten Geschwülste waren deutlich größer geworden, bei einigen sind sie aber auch hier zurückgegangen und zwar war dies bei 2 Tieren der Gruppe III (Rö + NKB i.m)

und bei einem Tier der Gruppe II (Rö - allein) der Fall. Insgesamt betrugen die durchschnittlichen Tumervolumina 2,4 ccm in der Gruppe III und 3,3 ccm in der Gruppe II.

Alle Versuchstiere wurden auf Metastasen untersucht.

III. Versuchsergebnisse:

Nach dem 23. Behandlungstag stellte es sich heraus, daß das Tumervolumen, das zu Beginn der Behandlung bei allen Versuchsgruppen durchschnittlich 1,8 ccm betrug, bei

der Gruppe I ("Rö + NKB i.Tb.")

um 1 ccm = 55 % abnahm

der Gruppe II ("Rö - allein")

um 1,56 ccm = 83 % zunahm

der Gruppe III ("Rö + NKB i.m.")

um 0,66 ccm = 33 % zunahm

der Gruppe IV ("Rö + NaCl i.Tb.")

bis zum 21. Behandlungstag

um 1,2 ccm = 66 % zunahm

der Gruppe V ("unbehandelt")

bis zum 13. Behandlungstag

um 4,6 ccm = 300 % zunahm

Am 23. Behandlungstag lebten von den Tieren der

Gruppe I ("Rö + NKB i.Tb.") noch 9 Tiere = 45 %

Gruppe II ("Rö - allein") noch 5 Tiere = 25 %

Gruppe III ("Rö + NKB i.m.") noch 3 Tiere = 30 %

Gruppe IV ("Rö + NaCl i.Tb.") 0 Tiere = 0 %

Gruppe V ("unbehandelt") 0 Tiere = 0 %

Die bei allen Tieren durchgeführten Untersuchungen auf Metastasen waren in allen Fällen negativ.

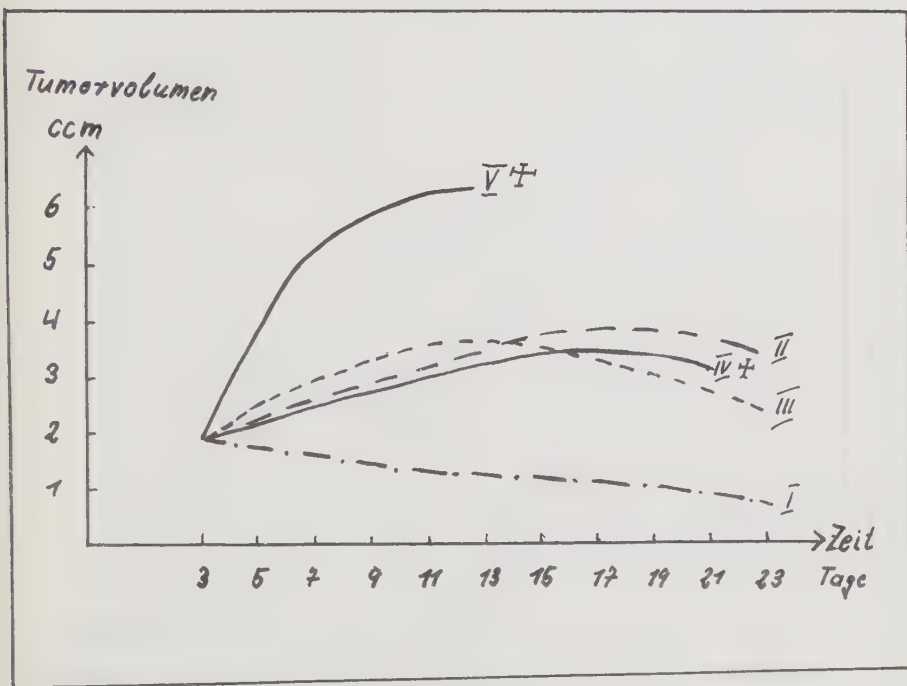


Abb. 3: Kurvenmäßige Darstellung des Tumorwachstums

- I. Rö + NKB i.Tb.
- II. Rö - allein
- III. Rö + NKB i.m.
- IV. Rö + NaCl i.Tb.
- V. unbehandelte Tiere

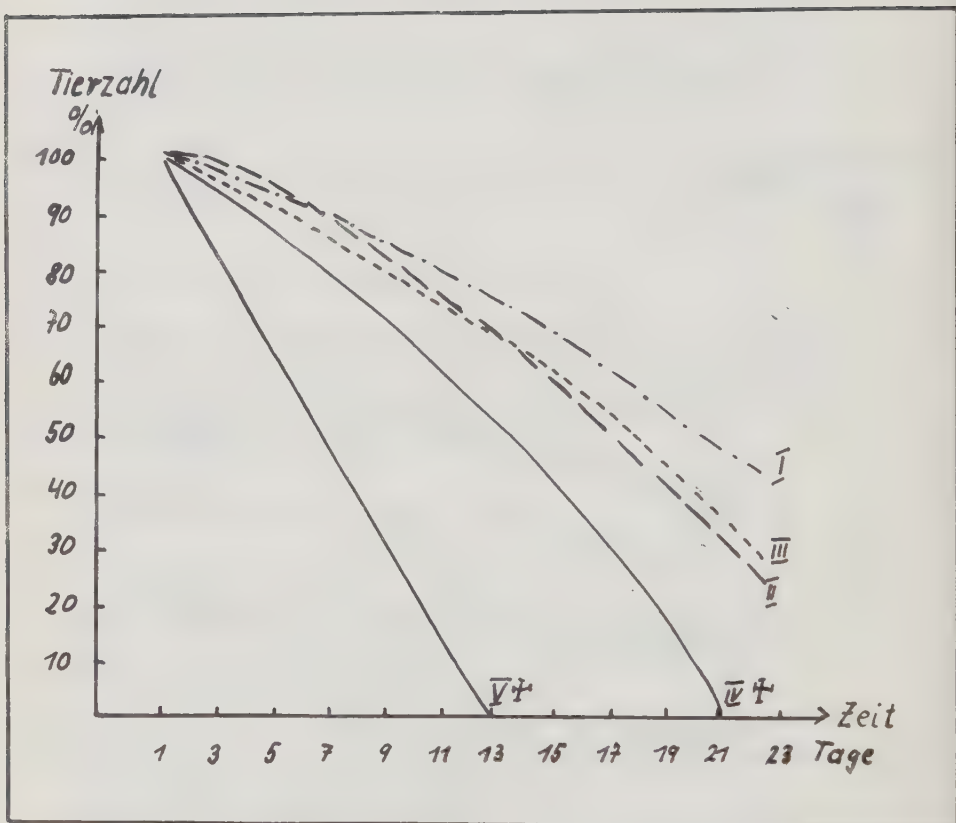


Abb. 4: Absterbekurven

- I. Rö + NKB i.Tb.
- II. Rö - allein
- III. Rö + NKB i.m.
- IV. Rö + NaCl i.Tb.
- V. unbehandelte Tiere

IV. Diskussion der Versuchsergebnisse

In diesen tierexperimentellen Untersuchungen sollte geprüft werden, welchen Einfluß die Aktivierung des oxydatischen Stoffwechsels der gesunden Tumorumgebung durch Infiltration mit dem Organextrakt NKB in das Tumorbett und gleichzeitiger Nahbestrahlung nach Chaoul auf das Sa 180 der weißen Maus hat.

Bei dieser Art der Behandlung ist es gelungen, bei allen so behandelten Tieren eine deutliche und bei einigen Tieren eine völlige Einschmelzung der Tumoren zu erreichen, Weiter konnte gegenüber nur mit Röntgenstrahlen behandelten Tieren eine längere durchschnittliche Überlebenszeit beobachtet werden.

Wie die, unter den gleichen Bedingungen durchgeführten, Vergleichsuntersuchungen zeigten, stellte sich dieser Erfolg nur bei der Versuchsgruppe ein, bei der der stoffwechselaktive Organextrakt in das Tumorbett gegeben wurde.

Dieser Behandlungserfolg könnte nun darauf zurückgeführt werden, daß es sich bei diesen Ergebnissen:

1. um einen Zufall handelt, oder daß
2. die gesamte körpereigene Abwehr aktiviert wurde (17) oder
3. das eingebrachte Präparat auf Malignomzellen wachstumshemmend wirkt, oder
4. die regenerativen und resorptiven Kräfte des Tumorbettes aktiviert wurden und die mesenchymale Abwehr, auf die von vielen Autoren hingewiesen wurde, gesteigert wurde (21 - 25).

Die erste Möglichkeit, daß hier ein Zufallsergebnis vorläge, ist unwahrscheinlich, denn die Einschmel-

zungen fanden bei allen Tieren dieser Behandlungsgruppe gleichermaßen statt, während bei fast allen anderen anders behandelten Tieren eine Größenzunahme des Tumors eintrat.

Die zweite Möglichkeit, daß die Tumoren durch eine Aktivierung der körpereigenen Abwehr verstärkt eingeschmolzen wurden, ist nicht ganz von der Hand zu weisen. Es hätte sich dann aber auch in der Vergleichsgruppe, bei der NKB tumorferne gegeben wurde, ein ähnliches Ergebnis einstellen müssen. Dies war aber nicht der Fall.

Die dritte Möglichkeit, der Beeinflussung der Malignomzellen selbst, kann durch Untersuchungen von Druckrey ausgeschlossen werden. Druckrey konnte weder beim in vivo Versuch am Jensen- und Yoshidasarkom der Ratte, noch beim in vitro Versuch mit aufgeschwemmten Yoshida-Ascites-Zellen eine cytostatische oder cytotoxische Wirkung nach Zusatz eines stoffwechselaktiven Organextraktes feststellen (17).

So dürfte der Behandlungserfolg hauptsächlich darauf zurückgeführt werden, daß bei einer Behandlung die regenerativen und resorptiven Kräfte im Tumorbett gesteigert wurden, ausgehend von der Beobachtung, daß bei Ulcera und Wunden nach Anwendung von NKB eine Beschleunigung der Regeneration auftrat (14). Eine genauere Vorstellung über den Wirkungsmechanismus dieses Präparates ist vorerst nicht bekannt. Man weiß nur, daß bei Gabe dieses Präparates der oxydative Stoffwechsel eines Gewebes gesteigert wird. Möglicherweise enthält dieses Präparat noch nicht analysierte Atemfermente. Doch die Annahme, daß solche Fermente hier zur Wirkung gelangt sind, ist sehr kritisch zu werten, da solche hochmolekularen Verbindungen gewöhnlich abgebaut oder evtl. im RES gespeichert werden (18).

Allerdings geht ein Abbau und eine Speicherung im RES nicht blitzartig schnell, sondern braucht auch etwas Zeit. So scheint immerhin die Vorstellung erlaubt, daß durch die Gabe, speziell ins Tumorbett, solche Stoffe noch vor ihrem Abbau oder ihrer Speicherung wirken konnten.

Das relativ schnelle Absterben der Tiere dürfte hauptsächlich in der Bösartigkeit des verwendeten Tumors liegen. Dies zeigt das sehr rasche Absterben der unbehandelten Tiere. Weiter darf aber auch der nicht vermeidbare Stress, dem die Tiere durch die Behandlung ausgesetzt waren, nicht übersehen werden. Für so leicht erregbare Tiere, wie Mäuse, ist eine tägliche Injektion in der Nähe des Tumors sicher eine große Belastung. Diese Belastung fiel beispielsweise bei den nur röntgenbestrahlten Tieren weg. Insofern, darf die etwas höhere Überlebensrate bei den mit NKB ins Tumorbett behandelten Tieren ebenfalls als ein deutlicher Erfolg betrachtet werden.

C. Zusammenfassung

In der Einführung der Arbeit wurden Besonderheiten des Stoffwechsels maligner Tumoren besprochen. Dabei wurden Beobachtungen erwähnt, die zeigten, daß Sauerstoffmangel und Sauerstoffüberangebot die Geschwulstentstehung und das Geschwulstwachstum beeinflussen können. An Hand klinischer und experimenteller Beobachtungen wurde die Bedeutung des Tumorbettes aufgezeigt. Die Belastung des Tumorbettes durch den Tumor und die Röntgenbestrahlung des Tumors wurde kurz abgehandelt. Ein Präparat wurde vorgestellt, das den oxydativen Stoffwechsel von Geweben beeinflusst.

Im Tierversuch wurde der Einfluß der mit Injektionen eines stoffwechselaktiven Organextraktes behandelten Umgebung bei der Tumorbehandlung mit Röntgenstrahlen

geprüft. Weiße Mäuse dienten als Versuchstiere, als Versuchstumor fand das Mäuse-Sarkom 180 Verwendung. Bei dieser Kombinationsbehandlung konnte im Vergleich zu unbehandelten und nur mit Röntgenstrahlen behandelten Tieren ein deutlicher Rückgang der Geschwulstgröße, teilweise völlige Tumoreinschmelzung, sowie eine geringere Absterberate erzielt werden. Kontrollgruppen, deren Tumorumgebung mit physiologischer Kochsalzlösung und eine Kontrollgruppe, bei der nicht das Tumorbett, sondern eine tumorferne Mesenchymstelle mit jenem stoffwechselaktiven Organextrakt behandelt wurden, ließen erkennen, daß der Behandlungserfolg bei der Kombinationsgruppe auf der Gabe des Organextraktes in das Tumorbett beruhte.

Damit zeigte sich, daß der Erfolg der Röntgenbehandlung bei Tumoren nicht nur von den Strahlen allein ausgeht, sondern auch von der gesunden Tumorumgebung abhängig ist.

D. Literaturverzeichnis

1. Warburg, O.: Stoffwechsel der Tumoren, Berlin 1926
2. Siebert, G.: Strahlentherapie 98(1955), 207
3. Jung, H. und Seeger, P.G.: Ärztl. Forschung 10(1956), 489
4. Lettrè, H.: Strahlentherapie 92(1953), 5
5. Hirsch, H.H.: Z.f.Krebsforschung 58(1952), 646
6. Goldblatt und Cameron: J.Exp.Med. 97(1935), 525
7. Bayard, O.: Oncologia (Basel) 2(1949), 139
8. Warburg, O.: Archiv f.Geschwulstforschung 6(1953), 7
9. Dittrich, W. und Stuhlmann, H.: Naturwissenschaften 41(1954), 122
10. Schönbeck, W.: Strahlentherapie 89(1953), 620
11. Barth, G.: Strahlentherapie 91(1953), 492
12. Pirwitz, J.: Arch.f.exper.Pathol.u.Pharmakol. Bd. 207 S.594 (1949)
13. Die Unterlagen über die angegebenen Untersuchungen liegen bei der wissenschaftlichen Abteilung der Firma HORMON-CHEMIE München-Freimann
14. Griss, F. und Stemberger, Th.: Wien.med.Wschr.107(1957), 21, 451
15. Lampert, H. und Selawry, O.: Körpereigene Abwehr und bösartige Geschwülste. Haug/Ulm (1957), 11
16. Bauer, K.H.: Das Krebsproblem. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1949), 436

- | | |
|---|---|
| 17. Druckrey, H.: | Dtsch.med.Wschr. 81 (1956), 293 |
| 18. Siebert, G.: | Strahlentherapie 98(1955), 214 |
| 19. Geller, Fr.Ch.: | Arch.f.Geschwulstforschung
2 (1950), 171 |
| 20. Mahnert, A. und
Moser, H.: | Wien.med.Wschr. (1953), 115 |
| 21. Fischer, W.: | Zbl.Pathol. 91(1954), 301 |
| 22. Höring, F.: | Kleine Infektionslehre, Berlin
1948 |
| 23. Schliephake, E.: | Dtsch.Wschr. 76(1951), 1325 |
| 24. Fichera, B.: | Endogene Faktoren, Berlin 1934 |
| 25. Mahnert, A.: | Krebsarzt, Wien 7 (1952), 143 |
| 26. Domagk, G.: | Krebsarzt, Wien 8 (1953), 65 |
| 27. Kürten, H.: | Med.Klinik 48 (1953), 39 |
| 28. Chaoul, H.: | Die Nahbestrahlung, Leipzig 1943 |
| 29. Barth, G., Böhmer, D.
und Wachsmann, F.: | Strahlentherapie 109(1959), 599 |

L e b e n s l a u f

Als Sohn des prakt. Arztes Dr. Bernhard Strößenreuther wurde ich am 23. 2. 1936 zu Nürnberg geboren. In Nürnberg besuchte ich die Volksschule und das Realgymnasium, an dem ich 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1954/55 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen, wo ich im April 1957 das Physikum bestand. Die klinischen Semester verbrachte ich an den Universitäten Wien, Heidelberg und Erlangen. Am 28. Juli 1960 bestand ich in Erlangen die ärztliche Prüfung.

Herrn Professor Dr. Dr. G. Barth danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Anleitung bei der Arbeit.

Für die Beratung bei der Durchführung der Versuche danke ich Herrn Dr. W. Brichzy und Herrn Dr. D. Böhmer vom Strahleninstitut der Medizinischen Universitätsklinik.

Ferner möchte ich Herrn Professor Dr. E. Müller und Herrn Privatdozent Dr. H. Otto vom Pathologischen Institut der Universität Erlangen für die Anfertigung, Beurteilung und photographischen Wiedergabe der histologischen Schnitte des Versuchstumors herzlich danken.

Photodruck von **Photo-Toni** ERLANGEN

Anton Meier & Co.

Erlangen - Hauptstraße 47 - Ruf 3144

